

**ЎЗБЕКИСТОН  
ФАРМАСЕВТИК  
ХАВАРНОМАСИ**

**4  
2018**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ  
ВЕСТНИК  
УЗБЕКИСТАНА**

**FARMASEVTIKA ISHINI TASHKIL ETISH  
VA DORI VOSITALARI TEXNOLOGIYASI**

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ**

**FARMAKOGNOZIYA VA  
FARMASEVTIK KIMYO**

**КОНТРОЛЬ**

**DORI VOSITALARNING  
NOJO'YA TA'SIRLARI**

**РЕГИСТРАЦИЯ**

**FARMINSPEKSIYA  
MA'LUMOTLARI**

**FARMAKOLOGIYA**

ISSN 2181-0311

И. Накамото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений // Изд. «Мир», Москва, - 1966. - С. 217-219

А.Ф. Дусматов<sup>1</sup>, М.А. Акбаров<sup>2</sup>

**Синтез и исследование субстанции препарата «Коглумет»**

На основании ранее разработанной методики был усовершенствован промышленно применяемый способ синтеза субстанции препарата «Коглумет», представляющий собой смешанолигандный гидроксокомплекс Со(III) с витамином U и глутаминовой кислотой.

С применением ИК спектроскопии исследована конкурентная координация функциональных групп лигандов к центральному атому, исследованы особенности термоллиза полученного продукта.

**Ключевые слова:** Коглумет, глутаминовая кислота, синтез, комплекс, хелатная насыщенность, лиганд.

A.F. Dusmatov<sup>1</sup>, M.A. Akbarov<sup>2</sup>

**Synthesis and research of the substance of the preparation "Koglumet"**

On the basis of the previously developed technique, the industrially applied method for the synthesis of the substance of the "Koglumet" preparation, which is a mixed-ligand Co (III) hydroxocomplex with vitamin U and glutamic acid, was improved.

With the use of IR spectroscopy, the competitive coordination of the functional groups of ligands to the central atom was investigated, and the characteristics of the thermolysis of the obtained product were investigated.

**Key words:** Koglumet, glutamic acid, synthesis, complex, chelate saturation, ligand.

УДК 615.355.547

Д.Б. Касимова, Г.У. Тиллаева, Д.Т. Гаибназарова

**АЗИТРОМИЦИН КАПСУЛАЛАРИНИНГ СПЕКТРОФОТОМЕТРИК УСУЛДА МИҚДОРИЙ ТАҲЛИЛ УСЛУБИНИ ВАЛИДАЦИЯЛАШ**

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНА В КАПСУЛАХ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ**

Ташкентский фармацевтический институт

Мақолада азитромицин капсулаларини спектофотометрик миқдорий таҳлил услубини "тўғрилиқ", "қайтарувчанлик", "такрорланувчанлик" каби кўрстаклар бўйича валидациялаш келтирилган. Азитромицинни миқдорини СФ усулида аниқлаш услуби аттестация қилиш натижалари услуб субстанции ва турли хил дори шакллари таркибидаги азитромицинни миқдорини аниқлаш учун қўллаш мумкин деб топилди.

**Таянч иборалар:** азитромицин, макролидлар, спектрофотометрия, валидация, титриметрия, тўғрилиқ, қайтарувчанлик, ўзгарувчанлик.

**Актуальность темы:** Анализ таких лекарственных форм как антибиотики, чрезвычайно важно для оценки фармакологического действия и эффективности антибактериальной терапии, идентификации действующих веществ в лекарственных формах, а также его метаболитов в биологических матрицах. В последнее время много внимания уделяется синтезу новых форм антибиотиков. Таким примером служит азитромицин дигидрат, который является представителем антибиотиков макролидного

ряда, однако, относится к отдельной подгруппе азалидов, за счет отличия в строении молекулы. Эти лекарственные средства относятся к полусинтетическим антибиотикам второго поколения и обладает высокой микробиологической и клинической эффективностью при лечении ряда тяжелых инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей, некоторых урогенитальных инфекций [1, 3, 4, 5].

Ещё одной проблемой, которая требует разработки новых, более чувствительных,

селективных методов анализа, и в частности, электрохимических методов, остаётся проблема поддельных и фальсифицированных лекарственных средств. По данным ВОЗ доля поддельных лекарственных средств достигает в среднем 10-15% от общего оборота лекарственных средств. Это в свою очередь предъявляет повышенные требования к контролю за качеством лекарственных средств и проведения мероприятий по совершенствованию методов количественного определения таковых. Фальсифицированные лекарственные средства могут быть препараты с неточным составом, неправильными ингредиентами, без содержания или с недостаточным содержанием действующих веществ, или с поддельной упаковкой. По оценкам различных исследований в настоящее время фальсификация идет в основном по пути уменьшения содержания действующего вещества в препарате [2].

Для выхода из сложившейся ситуации в последние года были созданы нормативно-правовые акты и документы для урегулирования контроля выпускаемых и ввозимых лекарственных средств. В связи с этим повышаются требования к методам контроля качества фармацевтической продукции. Учитывая вышеперечисленное, необходимым является эффективный контроль за качеством выпускаемых препаратов, в состав которых входят лекарственные средства антибактериального действия.

Современный этап развития системы контроля качества медицинской продукции требует введение стандартизованных методик, одной из требований которых является разработка и внедрение валидированных методик [7].

Так, валидация аналитических методов состоит в определении: правильности, воспроизводимости, прецизионности и ряда других метрологических характеристик.

**Правильность аналитического метода** характеризует близость результатов испытаний, полученных данным методом, к истинному значению.

**Прецизионность аналитического метода** характеризует степень близости независимых результатов индивидуальных испытаний, полученных в конкретных установленных условиях. Она выражается величиной стандартного отклонения - коэффициентом вариации. Экстремальные показатели прецизионности - повторяемость (сходимость) и воспроизводимость.

**Сходимость, повторяемость** характеризует степень согласованности результатов измерений (испытаний), полученных одним и тем же методом на идентичных объектах испытаний, одной и той же лаборатории, одним и тем же

человеком, с использованием одного и того же оборудования, в пределах короткого промежутка времени.

**Воспроизводимость** характеризует меру совпадения результатов измерений, полученных одним и тем же методом, на идентичных образцах, в разных лабораториях, разными людьми, с использованием различного оборудования.

**Цель работы.** Целью данной работы явилось валидация методики спектрофотометрического количественного определения азитромицина дигидрата в капсулированной лекарственной форме.

**Экспериментальная часть.** При проведении валидации спектрофотометрического определения необходимо доказать, что методика позволяет контролировать качество данного ЛС на оборудовании и в условиях данной лаборатории, а также в любой другой лаборатории на любом другом оборудовании, при условии, что оно отвечает требованиям Фармакопеи и/или дополнительным требованиям [7].

**Количественное определение.** Около 100 мг порошка капсул азитромицина (Азирем НЕО капсулы 250 мг производства СПООО«REMEDY GROUP») помещали в мерную колбу 100 мл растворяли в фосфатном буфере рН=6,0 доводили тем же буферным раствором до метки. Раствор фильтровали, отбрасывали первые 10 мл. 7 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили фосфатным буферным раствором рН=6,0 до метки. 2 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляли 10 мл серной кислоты и нагревали на водяной бане. Раствор охлаждали, измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны  $481 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор серной кислоты. Параллельно измеряли оптическую плотность РСО азитромицина [8].

**Приготовление стандартного раствора азитромицина.** Около 25 мг (точная навеска азитромицина дигидрата (USP, EP, BP) растворяли в фосфатном буфере рН 6,0 в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводили объём раствора фосфатным буфером рН 6,0 до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным. 2 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляли 10 мл раствора кислоты серной и погружали колбу в кипящую водяную баню на 7 мин, затем раствор охлаждали до комнатной температуры, доводили объём раствора кислоты серной до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

**Приготовление фосфатного буфера pH 6,0.**  
В мерную колбу вместимостью 1000 мл вносили 500 мл 0,1 м раствора калия фосфата однозамещённого, 45 мл 0.1 М раствора натрия гидрофосфатного, доводили объём раствора водой до метки и перемешивали. Значение pH раствора проверяли потенциометрически.

**Приготовление раствора серной кислоты.**  
К 490 мл воды осторожно, при постоянном перемешивании и охлаждении, приливали 510 мл кислоты серной концентрированной.

Содержание азитромицина в одной капсуле вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a \cdot 2 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 25 \cdot P \cdot b}{D_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot a_1 \cdot 7 \cdot 2 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a \cdot P \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 28}$$

где, D<sub>1</sub> - оптическая плотность испытуемого раствора;

D<sub>0</sub> - оптическая плотность раствора стандартного образца азитромицина;

a - масса навески РСО азитромицина, мг;

a<sub>1</sub> - масса навески испытуемого препарата;

P - содержание азитромицина в стандартном образце, %;

b - средняя масса содержимого капсул, мг.

Для аналитической методики количественного определения, согласно сводной таблице "Содержание валидации аналитических методик СРМ/ICH- (Committee on Proprietary Medicinal Products-Комитет по патентованным медицинским средствам. Специализированный совет с многочисленными рабочими группами/ICH-International; Conference on Harmonization - Международная конференция по регистрации медицинских лекарственных средств). Гармонизация в рамках ICH включает ЕС Японию и США.(СРМ/ ICH/381/95) и "Валидация аналитических методик: методология" (СРМ/ ICH/281/95; Документ ICH Q2 В-содержат рекомендации и требования, которые должны быть учтены при валидации аналитических методик [7].

Так, для определения правильности (ассурагу) методики количественного определения проводилось не менее 15 измерений (независимые навески по 5 концентраций внутри определённого диапазона применения, то есть 5 концентрации с соответствующим трёхкратным повтором всей аналитической методики. Оценка проводилась путём сравнения полученного результата с ожидаемым значением. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты СФ анализа азитромицина в капсулах (правильность)

№	Обозначение пробы	Навеска азитромицина, мг	Найденное количество азитромицина, мг	Отклик, %
1	Азитромицин	100,0	225,0	97,75-
2	Азитромицин	100,0	227,0	97,73-
3	Азитромицин	100,0	229,0	97,71-
4	Азитромицин	100,0	230,0	97,7-
5	Азитромицин	100,00	231,00	97,69-

Сходимость (воспроизводимость-repeatability) определяли сопоставляя результаты анализа при одинаковых условиях ( как, например, один и тот же спектрофотометр, тот же самый лаборант, тот же день, идентичные реактивы) обеспечило получение сравнимых результатов. Сходимость была показана при помощи анализа 5 подготовленных проб при 100% концентрации фармацевтической субстанции в исследуемом растворе. Оценка и расчёт полученных результатов проводилась путём вычисления среднего значения, стандартного отклонения, коэффициента вариации и доверительного интервала [7]. В зависимости от определённого

коэффициента вариации и границ нормы в спецификации устанавливалось число испытаний, необходимых для рутинного контроля каждой пробы. С помощью промежуточной прецизионности показано, что аналитическая методика обеспечивает получение согласующихся результатов независимо от изменений внешних обстоятельств при условии однородности исследуемой пробы. При проведении валидации были учтены все условия для данной лаборатории. Типичными переменными явились вариабельность, сотрудники, день проведения анализа и прибор. Результаты приведены в таблице 2 и 3.

Таблица 2

Результаты СФ анализа азитромицина в капсулах (внутрилабораторная прецизионность или сходимость)

№	Название анализируемого вещества	Дата анализа	Оптическая плотность	Количественное содержание, мг
1	Азитромицин	20.12.2015	0,405	225,0
2	Азитромицин	21.12.2015	0,408	227,0

3	Азитромицин	15.04.2016	0,412	229,0
4	Азитромицин	20.03.2016	0,414	230,0
5	Азитромицин	10.01.2016	0,416	231,0
Статистическая характеристика, %			Результаты	
Наименьшее значение, мг			225,0	
Наибольшее значение, мг			231,0	
Среднее значение, мг			228,0	
Стандартное отклонение			1,673	
Кoeffициент вариации ( КВ )			0,35	
Доверительный интервал ( P=95%)			P=95%	

Таблица 3

Результаты спектрофотометрического анализа азитромицина в капсулах  
(промежуточная прецизионность)

Обозначение	Сотрудник 1, прибор А			Сотрудник 2, прибор В		
	Навеска ЛВ, мг	Оптическая плотность	Найденное количество, мг	Навеска ЛВ, мг	Оптическая плотность	Найденное количество, мг
VP-1	100	0,405	225,0	100,0	0,428	235,0
VP-2	100	0,408	227,0	100,0	0,426	237,0
VP-3	100	0,412	229,0	100,0	0,430	239,0
VP-4	100	0,414	230,0	100,0	0,432	240,0
VP-5	100	0,416	231,0	100,0	0,433	241,0

Статистическая характеристика	Результаты
Наименьшее значение, мг	225,0/235,0
Наибольшее значение, мг	231,0/241,0
Среднее значение, мг	228,0/238,0
Стандартное отклонение	1,673/ 1,673
Кoeffициент вариации ( КВ )	0,35/0,35
Доверительный интервал ( P=95 %)	95

Средний процент открываемости, скорректированный на 100 % и её средней величиной должна находиться в пределах 97-103%. В данной методике средний процент открываемости составил 97,70 %, а относительное стандартное отклонение не превысило 3 % (1,673), что соответствует оптимальной рабочей стандартной образцу (RSO) величине для данной методики.

**Заключение.** Валидирована методика количественного определения азитромицина спектрофотометрическим методом в капсулах по

показателям: правильность, сходимость и промежуточная прецизионность. Найдено: В данной методике средний процент открываемости составил 97,7 %, а относительное стандартное отклонение ( RSO) не превысило 3 % (1,673), что соответствует оптимальной RSO величине для предлагаемой методики.

Методика является аттестованной и может быть применена для контроля качества количественного содержания азитромицина в капсулах .

Литература

1. Нейчев С. Клиническая микробиология. София. - 1977; - С. 77-84.
2. Международная конференция "Борьба с фальсифицированными ЛС в России" // Фарматека 3 11, - 2001, - С. 3-5.
3. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. М - 1996; 119 с.
4. Neu H., Sabath L. J Antimicrob Chemother. - 1993; 31: Suppl - С. 11-26.
5. Сумамед (азитромицин): рук. АО "Плива". Загреб. - 1997.
6. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. Справочник. М - 1982; - С 42-47.
7. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Москва, "Издательство Литтерра", - 2008; 128 с.
8. Азитан капсулы. НД 42 Уз 6521-2017.

**Д.Б. Касимова, Г.У. Тиллаева, Д.Т. Гаибназарова**

**Валидация методики количественного определения азитромицина в капсулах спектрофотометрическим методом**

В статье приводится валидация методики спектрофотометрического количественного определения азитромицина в капсулах по показателям правильность, сходимость, промежуточная прецизионность. Данная методика аттестована и может быть применена для количественного определения азитромицина субстанции и различных лекарственных формах.

**Ключевые слова:** азитромицин, макролиды, спектрофотометрия, валидация, титриметрия, правильность, сходимость, промежуточная прецизионность

**D.B. Kasimova, G.U. Tillayeva, D.T. Gaibnazarova**

**Validation of the method of quantitative determination of azithromycin in capsules by spectrophotometric method**

The article presents the validation of the method of spectrophotometric quantitative determination of azithromycin in capsules by indicators of correct convergence. Intermediate precision. This certified method can be used for the quantitative determination of azithromycin substance and various medicinal products in forms.

**Key words:** azithromycin, macrolite, spectrophometry, validation, titrametry, repretantive, complentative, righttitive, convergense, presintality.